

Title	Aryl hydrocarbon receptor deficiency in intestinal epithelia leads to exacerbation of DSS-induced colitis
Author(s)	知念, いち乃
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59360
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【88】

氏 名	知 念 い ち の
博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)
学 位 記 番 号	第 2 5 4 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Aryl hydrocarbon receptor deficiency in intestinal epithelia leads to exacerbation of DSS-induced colitis. (腸管上皮細胞におけるアリルハイドロカーボンレセプターの欠損は腸炎を増悪させる.)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 (副査) 教 授 菊 谷 仁 教 授 改 正 恒 康

論 文 内 容 の 要 旨

Although it has been demonstrated that Aryl hydrocarbon receptor (Ahr) is involved in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBDs), the precise etiology of the disease is not well understood. Here we show that Ahr deficiency exacerbates the development of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis, a model of human UC. The frequency of Th1 cells in lamina propria and levels of pro-inflammatory cytokines including IL-6, IL-1 β and TNF- α taken from the culture supernatant of colon segments, were significantly higher in Ahr KO compared with WT mice. In addition, the proliferation of colon epithelial cells from DSS-administrated Ahr KO mice was depressed. Interestingly, the gene expression of X-box binding protein 1 (Xbp1), the transcription factor related with ER stress avoidance was suppressed in Ahr KO intestinal epithelial cells (IECs) following DSS administration. Furthermore, a lack of Ahr specifically in IECs significantly exacerbates DSS-induced colitis, whereas no disease exacerbation was observed in macrophages and T cells specific Ahr deficient mice compared to those in control mice. These finding indicate that the development of DSS-induced

colitis may depend on the presence of Ahr in epithelial cells, and that avoidance from ER stress in epithelial cell by Ahr may be important for this process.

論文審査の結果の要旨

本研究において、申請者は免疫反応において、Th17細胞の分化や炎症性サイトカインの産生を制御するAryl hydrocarbon receptor (Ahr)の腸管上皮特異的欠損マウスが、ヒト潰瘍性大腸炎のモデルであるDSS誘導性腸炎において、その病態が増悪する事を明らかにし、腸管上皮におけるAhrがヒト潰瘍性大腸炎の病因に関与している可能性を示した。申請者の発見は、これまでに知られているT細胞やマクロファージにおけるAhrの機能以外の新たな腸管上皮の再生に寄与している可能性を示唆しており、この結果より、Ahrが炎症性腸疾患などの腸疾患の創薬ターゲットと成り得る事が期待される。ゆえに本審査を受けるに値すると考えます。